

1. LEGEMIDLETS NAVN

Detrusitol SR 2 mg depotkapsel, harde.

Detrusitol SR 4 mg depotkapsel, harde.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depotkapsel inneholder 2 mg eller 4 mg tolterodintartrat, tilsvarende hhv. 1,37 mg og 2,74 mg tolterodin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 2 mg depotkapsel inneholder maksimalt 61,52 mg sukrose.

Hver 4 mg depotkapsel inneholder maksimalt 123,07 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hard.

Hver depotkapsel á 2 mg er blågrønn med hvitt tiltrykk (et symbol og tallet "2").

Hver depotkapsel á 4 mg er blå med hvitt tiltrykk (et symbol og tallet "4").

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av urge-inkontinens og/eller hyppig vannlating og økt vannlatingstrang som kan forekomme hos pasienter med overaktiv blære.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne (inkludert eldre)

Anbefalt dose er 4 mg én gang daglig, unntatt til pasienter med nedsatt leverfunksjon eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GRF \leq 30$ ml/min), hvor anbefalt dose er 2 mg én gang daglig (se punkt 4.4 og 5.2). Ved plagsomme bivirkninger kan dosen reduseres fra 4 mg til 2 mg én gang daglig.

Depotkapslene skal svelges hele og kan inntas uavhengig av måltid.

Effekten av behandlingen bør vurderes etter 2-3 måneder (se punkt 5.1).

Pediatrisk populasjon

Effekt av Detrusitol SR har ikke blitt vist hos barn (se pkt. 5.1). Detrusitol SR anbefales derfor ikke til barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Tolterodin er kontraindisert hos pasienter med:

- Urinretensjon
- Ubehandlet trangvinkelglaukom
- Myastenia gravis
- Kjent overfølsomhet for tolterodin eller noen av innholdsstoffene (se pkt. 6)
- Alvorlig ulcerøs kolitt
- Toksisk megacolon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tolterodin skal brukes med forsiktighet til pasienter med:

- Betydelig hindret blæretømming med risiko for urinretensjon.
- Obstruktiv sykdom i mage-tarmkanalen, (f.eks. pylorusstenose).
- Nedsatt nyrefunksjon (se punkt 4.2 og 5.2)
- Leversykdom (se punkt 4.2 og 5.2)
- Autonom nevropati
- Hiatushernie
- Risiko for nedsatt gastrointestinal motilitet

Daglig totaldosering med tolterodin immediate-release 4 mg (terapeutisk) og 8 mg (supraterapeutisk) gitt oralt i flere doser har vist å forlenge QTc-intervallet (se avsnitt 5.1). Den kliniske relevans av disse funnene er uklar, og vil avhenge av individuelle risikofaktorer og pasienters disposisjon.

Tolterodin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse inkludert:

- Kongenital eller dokumentert ervervet QT-forlengelse
- Elektrolyttforstyrrelser slik som hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi
- Bradykardi
- Relevant pre-eksisterende hjertesykdommer (f.eks kardiomyopati, myokardiskemi, arytmi, kongestiv hjertesvikt)
- Samtidig administrering av legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet, inkludert antiarytmika klasse IA (f.eks kinidin, prokainamid) og klasse III (f.eks amiodaron, sotalol)

Dette er spesielt viktig ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere (se avsnitt 5.1). Samtidig behandling med potente CYP3A4-hemmere bør unngås (se avsnitt 4.5).

Urinretensjon

Som ved all behandling av symptomene ved økt vannlatingstrang og urge-inkontinens skal organiske årsaker til vannlatingstrang og hyppig vannlating utredes før behandling.

Informasjon om hjelpestoff

Pasienter med sjeldne arvelige problemer som fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Samtidig systemisk behandling med potente CYP3A4-hemmere slik som makrolidantibiotika (f.eks erytromycin og klaritromycin), antimykotika (f.eks ketokonazol og itrakonazol) og proteasehemmere er ikke anbefalt på grunn av økt serumkonsentrasjon av tolterodin hos personer med langsom CYP2D6-metabolisme med påfølgende risiko for overdosering (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med andre legemidler med antimuskarine egenskaper kan resultere i mer uttalt terapeutisk effekt og mer uttalte bivirkninger. Omvendt kan tolterodins terapeutiske effekt reduseres ved samtidig administrasjon av muskarinreseptoragonister.

Effekten av motilitetsstimulerende middel som metoklopramid og cisaprid kan reduseres av tolterodin.

Samtidig behandling med fluoksetin (en potent CYP2D6-hemmer), resulterer ikke i en klinisk signifikant interaksjon siden tolterodin og den CYP2D6-avhengige metabolitten 5-hydroksymetyl-tolterodin er ekvipotente.

Legemiddelinteraksjonsstudier har ikke påvist interaksjoner med warfarin eller orale antikonseptiva i faste kombinasjoner (etinylostradiol/levonorgestrel).

En klinisk studie indikerer at tolterodin ikke er noen metabolsk hemmer av CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 eller 1A2. En økning i plasmanivåer av legemidler som metaboliseres av disse isoenzymer er derfor ikke forventet når de gis i kombinasjon med tolterodin.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av tolterodin til gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Detrusitol SR er derfor ikke anbefalt brukt under graviditet.

Amming

Det finnes ikke data angående utskillelse av tolterodin i morsmelk. Tolterodin skal unngås under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Siden dette legemidlet kan gi akkomodasjonsforstyrrelser og påvirke reaksjonsevnen, kan evnen til å kjøre bil og å bruke maskiner påvirkes negativt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Tolterodin kan pga. sine farmakologiske egenskaper forårsake milde til moderate antimuskarine effekter, som munntørrehet, dyspepsi og tørre øyne.

Tabell 1 nedenfor viser data fremkommet med Detrusitol SR i kliniske studier og fra erfaring etter markedsføring. Den hyppigst rapporterte bivirkningen var munntørrehet som forekom hos 23,4 % av pasientene som ble behandlet med Detrusitol SR og hos 7,7 % av pasientene som fikk placebo.

Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabellen under er angitt etter organklasser og frekvenskategori.

Frekvenskategoriene er angitt som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger

Organklasser	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Ikke kjent (kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasitære sykdommer		Sinusitt		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitetsreaksjoner, ikke ytterligere spesifisert	Anafylaktoide reaksjoner
Psykiatriske lidelser			Nervøsitet	Forvirring, hallusinasjoner, desorientering
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet, somnolens, hodepine	Parestesier, svekket hukommelse	

Øyesykdommer		Tørre øyne, unormalt syn inkl. akkomodasjonsforstyrrelser		
Sykdommer i øre- og labyrint			Vertigo	
Hjertesykdommer			Palpitasjoner, hjertesvikt, arrytmier	Takykardi
Karsykdommer				Rødming
Gastrointestinale sykdommer	Munntørhet	Dyspepsi, obstipasjon, magesmerter, flatulens, diaré		Gastroøsofageal refluks, brekninger/ oppkast
Hud- og underhudssykdommer				Angioødem, tørr hud
Sykdommer i nyrer og urinveier		Dysuri	Urinretensjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Trøtthet, perifert ødem	Brystsmerter	

Det er rapportert om forverring av demenssymptomer (f.eks. forvirring, desorientering, vrangforestillinger), hos pasienter som ble behandlet med kolinesterasehemmere mot demens da tolterodinbehandlingen ble initiert.

Pediatrisk populasjon

I to randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde fase 3-studier som gikk over 12 uker, hvor totalt 710 pediatriske pasienter ble rekruttert, var andelen av pasienter med urinveisinfeksjoner, diaré og unormal atferd større hos pasienter som ble behandlet med tolterodin enn placebo (urinveisinfeksjon: tolterodin 6,8 %, placebo 3,6 %; diaré: tolterodin 3,3 %, placebo 0,9 %; unormal atferd: tolterodin 1,6 %, placebo 0,4 %) (se pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Den høyeste enkeltdosen gitt til forsøkspersoner er 12,8 mg tolterodintartrat i form av immediate release-tabletter, og de mest alvorlige bivirkningene dette ga var akkomodasjonsforstyrrelser og vannlatingsproblemer.

En eventuell overdosering med tolterodin, behandles med ventrikkelskylling og medisinsk kull. Symptomatisk behandling:

- Ved alvorlige antikolinerge sentraleffekter (f.eks. hallusinasjoner, uttalt eksitasjon), gi fysostigmin.
- Ved kramper eller uttalt eksitasjon kan det gis benzodiazepiner.
- Ved respirasjonssvikt gis kunstig respirasjon.

- Takykardi kan behandles med betablokkere.
- Urinretensjon bør behandles med kateterisering
- Ved mydriasis behandles pasienten med pilokarpinøyedråper og/eller plasseres i et mørkt rom.

En økning i QT-intervallet var observert ved en total daglig dose på 8 mg immediate release tolterodin tabletter (det dobbelte av anbefalt daglig dose av immediate-release tabletter og ekvivalent til 3 ganger maksimal eksponering ved bruk av depotkapsler) administrert over fire dager. I tilfeller med overdose av tolterodin skal standard forhåndsregler og prosedyrer for understøttende behandling følges for å håndtere QT-forlengelse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologiske spasmolytika, ATC-kode: G04B D07

Virkningsmekanisme

Tolterodin er en kompetitiv, spesifikk muskarinreseptorantagonist med høyere selektivitet for urinblæren enn spyttkjertlene *in vivo*.

Farmakodynamiske effekter

En av metabolittene til tolterodin (5-hydroxymetylderivatet) har tilsvarende farmakologiske profil som modersubstansen. Hos personer med rask metabolisme ("extensive metabolisers") bidrar denne metabolitten i høy grad til den terapeutiske effekten (se pkt. 5.2).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt av behandlingen kan forventes innen 4 uker.

I fase 3-programmet, var det primære endepunktet reduksjon i antall inkontinensepisoder per uke, og de sekundære endepunkt var reduksjon i antall vannlatinger per 24 timer og økning i gjennomsnittlig volum per vannlating. Disse parametrene er presentert i følgende tabell.

Effekt av behandling med Detrusitol SR 4 mg én gang daglig etter 12 uker, sammenlignet med placebo. Absolutt forandring og prosentvis forandring relativt til utgangsverdi. Forskjell i behandling mellom Detrusitol og placebo: minste kvadraters metode gjennomsnittlig endring og 95 % konfidensintervall.

	Detrusitol SR 4 mg én gang daglig (n=507)	Placebo (n=508)	Behandlings- forskjell mot placebo: gjennomsnittlig endring og 95 % konfidensintervall	Statistisk signifikans mot placebo (p-verdi)
Antall inkontinens- episoder per uke	-11,8 (-54 %)	-6,9 (-28 %)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Antall vannlatinger per 24 timer	-1,8 (-13 %)	-1,2 (-8 %)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Gjennomsnittsvolum per vannlating (ml)	+34 (+27 %)	+14 (+12 %)	+20 (14; 26)	<0,001

* 97,5 % konfidensintervall i følge Bonferroni

Etter 12 ukers behandling hadde 23,8 % (121/507) i Detrusitol SR-gruppen og 15,7 % (80/508) i placebo-gruppen rapportert at de subjektivt hadde ingen eller minimale blæreproblemer.

Effekten av tolterodin ble vurdert hos pasienter som gjennomgikk urodynamiske undersøkelser ved baseline. Avhengig av urodynamisk resultat ble pasientene allokert til en urodynamisk positiv (motorisk økt vannlatingstrang) eller urodynamisk negativ (sensorisk økt vannlatingstrang) gruppe. Innen hver gruppe ble pasientene randomisert til å få enten tolterodin eller placebo. Studien kunne ikke gi tilstrekkelige bevis for at tolterodin har bedre effekt enn placebo hos pasienter med sensorisk økt vannlatingstrang.

Den kliniske effekt av tolterodin på QT-intervallet ble undersøkt ut ifra EKG'er tatt fra over 600 behandlede pasienter. Eldre og pasienter med pre-eksisterende kardiovaskulær sykdom var inkludert. Det var ikke signifikant forskjell i endring av QT-intervall mellom gruppen som fikk placebo og den som fikk behandling.

Effekt av tolterodin på QT-forlengelse er nærmere undersøkt hos 48 friske frivillige menn og kvinner i alder 18-55 år. Tolterodin immediate release-tabletter ble gitt, 2 mg 2 ganger daglig og 4 mg 2 ganger daglig. Resultatet (korrigert ved Fridericias formel) ved maks. tolterodinkonsentrasjon (1 time) viste at gjennomsnittlig QTc-intervall økte fra hhv 5,0 og 11,8 msek for tolterodin 2 mg gitt 2 ganger daglig og 4 mg gitt 2 ganger daglig og 19,3 msek. for moksifloksacin (400 mg) som ble brukt som en aktiv, intern kontroll. I en farmakokinetisk/farmakodynamisk modell ble QTc-intervallet estimert til å øke hos personer med langsom metabolisme ("poor metabolisers", mangler CYP2D6) som er behandlet med tolterodin 2 mg 2 ganger daglig. Hos disse er QTc-intervallet sammenlignbart med det som er sett hos personer med rask metabolisme ("extensive metabolisers") som fikk 4 mg 2 ganger daglig. Ved begge doser av tolterodin var det ingen personer, uten hensyn til deres metabolske profil, som overskred den kliniske relevante terskelen på 500 msec for absolutt QTcF eller 60 msec for forandring fra baseline som anses som terskler det kan være spesielt bekymringsfullt å overskride. Dosen på 4 mg 2 ganger daglig tilvarer en maks. eksponering (C_{max}) på tre ganger av hva som ble oppnådd med den høyeste terapeutiske dose med Detrusitol SR kapsler.

Pediatrik populasjon

Effekt hos pediatrik populasjon har ikke blitt vist. To randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblinde fase III-studier på 12 uker med pediatriske pasienter ble gjennomført med tolterodin depotkapsler. Til sammen 710 pediatriske pasienter (486 på tolterodin og 224 på placebo) i alderen 5-10 år med hyppig vannlating og urge-inkontinens ble studert. Det ble ikke observert noen signifikant forskjell mellom de to gruppene i noen av studiene med hensyn til forandring fra baseline i totalt antall inkontinensepisoder per uke. (se pkt. 4.8)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Spesifikke farmakokinetiske egenskaper for depotkapsler

Tolterodin depotkapsler gir en langsommere absorpsjon av tolterodin enn immediate release-tablettene. Maksimal serumkonsentrasjon oppnås 4 (2-6) timer etter tilførsel av depotkapslene. Halveringstiden er ca. 6 timer hos personer med rask metabolisme og ca 10 timer hos personer med langsom metabolisme (mangler CYP2D6). Steady-state-konsentrasjoner oppnås innen 4 dager etter inntak av depotkapslene. Matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten av depotkapslene.

Absorpsjon

Ved oral tilførsel gjennomgår tolterodin CYP2D6 katalysert førstepassasjemetabolisme i leveren. Dette resulterer i dannelsen av 5-hydroksymetylderivatet, som er en farmakologisk ekvipotent hovedmetabolitt.

Den absolutte biotilgjengeligheten for tolterodin er 17 % hos personer med rask metabolisme (majoriteten av pasientene) og 65 % hos personer med langsom metabolisme (mangler CYP2D6).

Distribusjon

Tolterodin og 5-hydroksymetylmetylmetabolitten bindes hovedsakelig til orosomukoid. De ubundne fraksjonene er hhv. 3,7 % og 36 %. Distribusjonsvolumet for tolterodin er 113 liter.

Eliminasjon

Ved oral tilførsel metaboliseres tolterodin hovedsakelig i leveren. Den primære metabolismeveien medieres av det polymorfe enzymet CYP2D6 og leder til dannelsen av 5-hydroksymetylmetylmetabolitten. Ytterligere metabolisme fører til dannelsen av 5-karboksytsyre- og N-dealkylert 5-karboksytsyre-metabolitter, hvilket utgjør hhv. 51 % og 29 % av metabolittene gjenfunnet i urinen. C. 7 % av befolkningen mangler CYP2D6. Hos disse personene (med langsom metabolisme) metaboliseres tolterodin via CYP3A4 til N-dealkylert tolterodin, som ikke bidrar til den kliniske effekten. Den øvrige befolkningen består av personer med rask metabolisme. Systemisk clearance av tolterodin hos personer med rask metabolisme er omkring 30 l/time. Redusert clearance hos personer med langsom metabolisme fører til signifikant høyere serumkonsentrasjoner av tolterodin (ca. 7 ganger) og ubetydelige konsentrasjoner av 5-hydroksymetylmetylmetabolitten.

5-hydroksymetylmetylmetabolitten er farmakologisk aktiv og ekvipotent med tolterodin. Forskjellene mellom tolterodins og 5-hydroksymetylmetylmetabolittens proteinbindningskarakteristikker medfører at eksponeringen (AUC) av ubundet tolterodin hos personer med langsom metabolisme blir den samme som den sammenlagte eksponeringen av ubundet tolterodin og 5-hydroksymetylmetylmetabolitten hos personer med CYP2D6-aktivitet ved samme dose. Sikkerhet, tolerabilitet og klinisk effekt er lik uavhengig av fenotype.

Utskillelse av radioaktivitet etter administrering av [¹⁴C]-tolterodin er ca. 77 % i urin og 17 % i faeces. Mindre enn 1 % av dosen utskilles i uforandret form og ca. 4 % som 5-hydroksymetylmetylmetabolitten. Den karboksylerste og tilsvarende dealkylerste metabolitten utgjør hhv. ca. 51 % og 29 % av mengden legemiddel gjenfunnet i urinen.

Farmakokinetikken er lineær i det terapeutiske doseintervallet.

Nedsatt leverfunksjon

Omtrent 2 ganger høyere eksponering for ubundet tolterodin og 5-hydroksymetylmetylmetabolitten er målt hos pasienter med levercirrhose (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon: Gjennomsnittlig eksponering for ubundet tolterodin og 5-hydroksymetylmetylmetabolitten er doblet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (inulinclearance GFR ≤ 30 ml/min). Plasmanivåene av andre metabolitter var betydelig (opptil 12 ganger) høyere hos disse pasientene. Den kliniske betydning av den økte eksponeringen for disse metabolittene er ukjent. Data ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon mangler (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Eksponeringen av aktivt stoff per mg dose er lik hos voksne og ungdommer. Gjennomsnittlig eksponering av aktivt stoff per mg dose er omtrent to ganger større hos barn mellom 5-10 år enn hos voksne (se pkt. 4.2 og 5.1).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier av toksisitet, genotoksisitet, karsinogenitet og sikkerhetsfarmakologi er det ikke observert klinisk relevante effekter, bortsett fra de som er knyttet til den farmakologiske effekten av legemidlet.

Reproduksjonsstudier har blitt utført på mus og kaniner.

Hos mus var det ingen effekt av tolterodin på fertilitet eller reproduktiv funksjon. Tolterodin ga embryodød og misdannelser ved eksponering (C_{max} eller AUC) 20 eller 7 ganger høyere enn de sett hos mennesker ved behandling.

Hos kaniner, så man ingen effekt på misdannelser, men studiene ble utført ved 20 eller 3 ganger høyere plasmaeksponering (C_{max} eller AUC) enn de forventet ved behandling av mennesker.

Tolterodin, så vel som dens aktive metabolitter i menneske, forlenger aksjonspotensialets varighet (90 % repolarisering) i Purkinjefibre hos hund (14-75 ganger terapeutisk nivå) og blokkerer K⁺-strømmen i klonede humane hERG (human ether-a-go-go-related gene)-kanaler (0,5-26,1 ganger terapeutisk nivå). Hos hunder har man observert forlengelse av QT-intervallet ved administrering av tolterodin og dets humane metabolitter (3,1-61,0 ganger terapeutisk nivå). Det er ukjent om dette er av klinisk relevans.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Depotkapselinnhold

Sukkerkuler (inneholder sukrose og maisstivelse)

Hypromellose

Surelease E-7-19040 klar

Etylcellulose

Triglyserider av middels kjedelengde

Oljesyre

Depotkapselskall

Gelatin

Tiltrykk

Skjellakk, E904

Titandioksid, E 171

Propylenglykol, E1520

Simetikon

Fargestoff i den blågrønne 2 mg depotkapselen

Indigokarmin, E 132

Jernoksid gul, E 172

Titandioksid, E 171

Fargestoff i den blå 4 mg depotkapselen

Indigokarmin, E 132

Titandioksid, E 171

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Bokser: Oppbevares i originalpakningen.

Blisterpakninger: Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Detrusitol SR depotkapsler er enten pakket i blisterpakninger av PVC/PVDC og aluminiumfolie med varmekselet overtrekk av PVDC, eller HDPE-boks med LDPE-lokk, eller HDPE-boks med polypropylen lokk.

Pakningsstørrelser:

Detrusitol SR depotkapsler 2 og 4 mg er tilgjengelig i blisterpakninger med 7, 14, 28, 49, 84, 98, 280, kapsler og i boks med 30, 100 og 200 kapsler.

Sykehuspakninger er tilgjengelige i blisterpakninger av 80, 160 og 320 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV,
Capelle aan den IJssel,
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2 mg: 01-3746

4 mg: 01-3747

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2001-09-14/2006-03-23

10. OPPDATERINGSDATO

15.12.2022